

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
GB 2207051	A	19890125	GB 8816917	A	19880715	198904	B
<u>FR 2618068</u>	A	19890120	FR 889407	A	19880711	198911	
LU 86944	A	19890308				198915	
BE 1001203	A	19890816	BE 88827	A	19880715	198934	
CH 675067	A	19900831				199038	
GB 2207051	B	19910911				199137	
IT 1223694	B	19900926	IT 8867666	A	19880715	199221	

Priority Applications (No Type Date): LU 86944 A 19870717

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2207051	A	27		
IT 1223694	B		A61K	

Abstract (Basic): GB 2207051 A

A compsn. suitable for topical application comprises at least one hydroxypyridone cpd. of formula (I) or its cosmetically or pharmaceutically acceptable salt.

In (I), R1 = H, 1-17C alkyl, 5-8C cycloalkyl, cycloalkylalkylene contg. 1-4C alkylene gp., aryl, aralkyl contg. 1-4C alkyl gp. or arylalkenyl contg. 2-4C alkenyl gp. The cycloalkyl and aryl gps. are opt. substd. by 1-4C alkyl or alkoxy gps.; R2 = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, halogen or benzyl; R3 = H, 1-4C alkyl or phenyl; R4 = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, methoxymethyl, halogen or benzyl.

USE/ADVANTAGE - The compsns. reduce hair loss and are useful for treating hair and the scalp. Cpd. (I) were previously used for controlling dandruff.

0/0

Abstract (Equivalent): GB 2207051 B

A compsn. suitable for topical application comprises at least one hydroxypyridone cpd. of formula (I) or its cosmetically or pharmaceutically acceptable salt.

In (I), R1 = H, 1-17C alkyl, 5-8C cycloalkyl, cycloalkylalkylene contg. 1-4C alkylene gp., aryl, aralkyl contg. 1-4C alkyl gp. or arylalkenyl contg. 2-4C alkenyl gp. The cycloalkyl and aryl gps. are opt. substd. by 1-4C alkyl or alkoxy gps.; R2 = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, halogen or benzyl; R3 = H, 1-4C alkyl or phenyl; R4 = H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, methoxymethyl, halogen or benzyl.

USE/ADVANTAGE - The compsns. reduce hair loss and are useful for treating hair and the scalp. Cpd. (I) were previously used for controlling dandruff. (27pp Dwg.No.0/0)

Title Terms: COMPOSITION; REDUCE; HAIR; LOSS; CONTAIN; HYDROXY; PYRIDONE; DERIVATIVE; ANTIINFLAMMATORY; ANTIBACTERIAL; AGENT

Derwent Class: B03; D21; E13

International Patent Class (Main): A61K-031/72

International Patent Class (Additional): A61K-007/06; C07D-213/89

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D04D; B12-A07; B12-L05; D08-B03; D08-B09A; E07-D04D

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G001 G003 G010 G019 G030 G040
 G050 G100 G111 G112 G113 G553 G563 G573 G583 H2 H211 H541 H542 H543
 H561 H581 H600 H608 H621 H622 H715 H721 H722 H723 J5 J521 K0 K8 K850
 L9 L941 M113 M115 M116 M119 M123 M125 M126 M129 M132 M133 M135 M139
 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225
 M231 M232 M233 M240 M272 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314
 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M373 M391 M413 M431
 M510 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M630 M781 M782 M903 M904

P930 Q254 8904-18501-M 8904-18501-U 00417
 03 D014 D022 D601 G013 G100 H2 H211 H5 H541 H6 H602 H641 H8 J0 J012 J1
 J171 J3 J331 M210 M211 M240 M272 M281 M311 M321 M342 M372 M391 M412
 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M903 M904 M910 P420 P930 Q254 R00076-M
 00417
 04 G031 G032 G033 G038 G039 G060 G820 H4 H401 H461 H8 J0 J011 J1 J151
 J5 J561 M210 M211 M240 M283 M320 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782
 M903 M904 M910 P420 P930 Q254 V0 V796 R01279-M 00417 06384
 06 G035 G562 H4 H401 H481 H7 H721 H8 M210 M211 M240 M281 M315 M321 M333
 M340 M342 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 M904
 P420 P930 Q254 R07127-M 00417 06384
 08 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F130 G036 G038 G039 G562
 G599 H1 H103 H121 H4 H402 H403 H404 H422 H423 H424 H5 H523 H722 H723
 H725 H8 J011 J012 J221 J222 J5 J522 K0 L8 L817 L818 L821 L831 L834
 L9 L942 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M212 M225 M231 M240 M262
 M272 M273 M281 M282 M283 M316 M320 M321 M322 M333 M342 M372 M391
 M392 M413 M431 M510 M523 M530 M540 M541 M640 M650 M782 M903 M904
 M904 P220 V0 V051 8904-18503-M 00417 06384 00534
 10 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F423 G036 G038 G562 H1 H181
 H2 H201 H4 H402 H403 H404 H422 H423 H481 H5 H592 H725 H8 H9 J0 J011 J012
 J221 J3 J311 K0 L8 L818 L821 L834 L835 M210 M211 M213 M231 M240 M271
 M273 M281 M283 M313 M316 M321 M331 M333 M342 M343 M372 M373 M391
 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M541 M640 M650 M782 M903 M904 P220 V0
 V122 8904-18504-M 00417 06384 00534
 12 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F423 G036 G038 G562 H1 H181
 H2 H201 H4 H402 H403 H422 H423 H5 H592 H6 H602 H682 H725 H8 H9 J0
 J011 J012 J221 J3 J311 K0 L8 L818 L821 L834 L835 M210 M211 M213 M231
 M240 M271 M273 M281 M283 M313 M316 M321 M331 M333 M342 M343 M352
 M372 M391 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M541 M640 M650 M782 M903
 M904 P220 V0 V030 8904-18502-M 00417 06384 00534

Chemical Fragment Codes (M3):

01 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F432 G001 G003 G010 G019 G030 G040
 G050 G100 G111 G112 G113 G553 G563 G573 G583 H2 H211 H541 H542 H543
 H561 H581 H600 H608 H621 H622 H715 H721 H722 H723 J5 J521 K0 K8 K850
 L9 L941 M113 M115 M116 M119 M123 M125 M126 M129 M132 M133 M135 M139
 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225
 M231 M232 M233 M240 M272 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314
 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M373 M391 M413 M431
 M510 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M541 M630 M781 M782 M903 M904
 P930 Q254 8904-18501-M 8904-18501-U 00417 06384 00534
 06 G035 G562 H4 H401 H481 H7 H721 H8 M210 M211 M240 M281 M315 M321 M333
 M340 M342 M373 M391 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 M904
 P420 P930 Q254 R07127-M 00417 06384 00534
 09 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F130 G036 G038 G039 G562
 G599 H1 H103 H121 H4 H402 H403 H404 H422 H423 H424 H5 H523 H722 H723
 H725 H8 J011 J012 J221 J222 J5 J522 K0 L8 L817 L818 L821 L831 L834
 L9 L942 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M212 M225 M231 M240 M262
 M272 M273 M281 M282 M283 M316 M320 M321 M322 M333 M342 M372 M391
 M392 M413 M431 M510 M523 M530 M540 M541 M542 M640 M650 M782 M903
 M904 P220 8904-18503-M 00417 06384 00534
 11 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F423 G036 G038 G562 H1 H181
 H2 H201 H4 H402 H403 H404 H422 H423 H481 H5 H592 H725 H8 H9 J0 J011 J012
 J221 J3 J311 K0 L8 L818 L821 L834 L835 M210 M211 M213 M231 M240 M271
 M273 M281 M283 M313 M316 M321 M331 M333 M342 M343 M372 M373 M391
 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M541 M640 M650 M782 M903 M904 P220
 8904-18504-M 00417 06384 00534
 13 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F423 G036 G038 G562 H1 H181
 H2 H201 H4 H402 H403 H422 H423 H5 H592 H6 H602 H682 H725 H8 H9 J0
 J011 J012 J221 J3 J311 K0 L8 L818 L821 L834 L835 M210 M211 M213 M231
 M240 M271 M273 M281 M283 M313 M316 M321 M331 M333 M342 M343 M352

M372 M391 M413 M431 M510 M522 M530 M540 M541 M640 M650 M782 M903
M904 P220 8904-18502-M 00417 06384 00534

15 G031 G032 G033 G038 G039 G060 G820 H4 H401 H461 H8 J0 J011 J1 J151
J5 J561 M210 M211 M240 M283 M320 M415 M431 M510 M520 M530 M541 M782
M903 M904 M910 P420 P930 Q254 R01279-M 00417 06384 00534

Chemical Fragment Codes (M5):

02 M431 M782 M903 M904 M910 P420 P930 Q254 S004 S132 S133 S134 S142
S217 S311 S317 S511 S521 S603 S620 U520 R00011-M 00417 06384
00534

05 M431 M782 M903 M904 M910 P420 P930 Q254 S001 S004 S030 S132 S133
S134 S142 S209 S217 S311 S316 S317 S511 S521 S603 S620 T209
T230 T816 U016 U030 U520 R01242-M 00417 06384 00534

07 M431 M782 M903 M904 P420 P930 Q254 S001 S004 S030 S132 S133 S134
S142 S206 S209 S216 S217 S311 S317 S511 S516 S517 S521 S603 S620
T116 T117 T136 T141 T206 T209 T230 T816 U016 U030 U520 R03207-M
R10384-M R14703-M 00417 06384 00534 05595

Chemical Fragment Codes (M6):

14 M903 P420 P930 Q252 R210 00417 06384 00534 05595

Ring Index Numbers: 00417; 06384; 00534; 05595

Derwent Registry Numbers: 0011-U; 0076-U; 0960-U; 1181-U; 1242-U; 1279-U;
1279-U

Specific Compound Numbers: R00076-M; R01279-M; R07127-M; R00011-M; R01242-M
; R03207-M; R10384-M; R14703-M

Generic Compound Numbers: 8904-18501-M; 8904-18501-U; 8904-18503-M;
8904-18504-M; 8904-18502-M

?t 3/9/all

3/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 DERWENT INFO LTD. All rts. reserv.

011405082 **Image available**

WPI Acc No: 1997-382989/199735

XRPX Acc No: N97-318806

Object lens drive unit - has yoke auxiliary part which couples with yoke
through vertical and horizontal parts

Patent Assignee: SHARP KK (SHAF)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 9167361	A	19970624	JP 95325488	A	19951214	199735 B

Priority Applications (No Type Date): JP 95325488 A 19951214

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 9167361	A		4		

JP 9167361 A

The object lens drive unit has a base part (1) which is used
partially as a pair of yokes (2), when moved. The base part has a
magnet (4) which is fixed to the wall surface of each yoke.

The drive unit has an object lens (9) and a drive coil, which is
arranged between the yokes. The object lens performs a relative
displacement with reference to the base member. The end surface of each
yoke is attached to the yoke auxiliary part (20), by the vertical and
horizontal parts (21,22).

ADVANTAGE - Avoids generation of leakage flux when strong magnet is
used. Suppresses oscillation of yoke during coil drive. Stabilises
actuation of equipment.

Dwg.1/6

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national :

2 618 068

88 09407

(51) Int Cl⁴ : A 61 K 7/08 / C 07 D 213/89.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

(22) Date de dépôt : 11 juillet 1988.

(71) Demandeur(s) : Société anonyme dite : L'ORÉAL — FR.

(30) Priorité : LU. 17 juillet 1987, n° 86944.

(72) Inventeur(s) : Didier Saint-Léger.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 3 du 20 janvier 1989.

(73) Titulaire(s) :

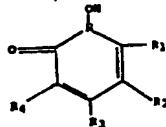
(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(74) Mandataire(s) : Bureau D.A. Casalonga-Josse.

(54) Composition à base de dérivés d'hydroxypyridone pour diminuer la chute des cheveux.

(57) Composition à base de dérivés d'hydroxypyridone pour
diminuer la chute des cheveux.

Composition pour diminuer la chute des cheveux contenant
au moins un composé répondant à la formule :



dans laquelle :

R₁ désigne hydrogène, alkyle, cycloalkyle, cyclosalkyl-alkylène,
aryle, aralkyle, arylalcényle;
R₂ désigne hydrogène, alkyle, alcényle, halogène ou benzyle;
R₃ désigne hydrogène, alkyle, ou phényle;
R₄ désigne hydrogène, alkyle, alcényle, méthoxyméthyle, ha-
logène ou benzyle.

A1
FR 2 618 068

Composition à base de dérivés d'hydroxypyridone pour diminuer la chute des cheveux.

5 L'invention est relative à des compositions pour diminuer la chute des cheveux à base de dérivés d'hydroxypyridone.

10 L'homme de l'art sait depuis longtemps que la chute naturelle des cheveux, chez l'homme, reflète globalement l'équilibre des follicules pileux entre les phases alternatives de pousse (anagène) et les phases de chute (télogène). Le rapport moyen du nombre de follicules en phase anagène sur celui en phase télogène est de l'ordre de 9 (90/10). Le pourcentage de follicules en phase de repos (catagène) y apparaît comme étant très faible.

15 La chute ou perte naturelle des cheveux peut être estimée, en moyenne, à quelques cent cheveux par jour pour un état physiologique normal.

20 Il est connu, par ailleurs, que certains facteurs tels qu'un déséquilibre hormonal, un stress physiologique, la malnutrition, peuvent accentuer le phénomène.

Dans certaines dermatoses du cuir chevelu à caractéristique inflammatoire telles que par exemple le psoriasis ou les dermatites séborrhéiques, la chute des cheveux peut être fortement accentuée ou entraîner des cycles des follicules fortement perturbés.

Les dérivés d'hydroxypyridone sont connus en eux-mêmes. Parmi les composés les plus représentatifs, on peut mentionner le ciclopirox ou 6-cyclohexyl 1-hydroxy 4-méthyl 2-(1H)-pyridone connu comme agent antifongique et l'octopirox ou encore le 1-hydroxy 4-méthyl 6-(2,4,4-triméthylpentyl)-2-(1H)-pyridone connu pour ses propriétés antipelliculaires.

De façon surprenante, la demanderesse a découvert que l'utilisation de ces dérivés permettait de diminuer la chute des cheveux.

Selon une forme de réalisation particulièrement préférée, elle a constaté que l'association avec des antiinflammatoires stéroïdiens ou non tels que notamment l'hydrocortisone, l'indométhacine, l'acide glycyrrhétinique, l' α -bisabolol, le bétaméthasone, l'acétonide de la fluorinolone, la désoxymétasone, permettait encore d'améliorer cet effet.

L'invention a donc pour objet une nouvelle composition pour diminuer la chute à base de dérivés d'hydroxypyridone.

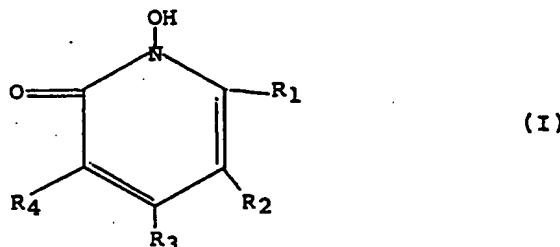
Un autre objet de l'invention est constitué par leur application au traitement des cheveux, et du cuir chevelu.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

La composition conforme à l'invention est essentiellement caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un milieu approprié pour une application

topique, au moins un composé répondant à la formule (I) :

5



10 dans laquelle :

R₁ désigne un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 17 atomes de carbone, cycloalkyle ayant 5 à 8 atomes de carbone, cycloalkyl-alkylène, le groupement alkylène ayant de 1 à 4 atomes de carbone, aryle, aralkyle, le groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, aryl-alcényle, le groupement alcényle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, les groupements cycloalkyle et aryle pouvant être substitués par un groupement alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou bien alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

15

20

25

30

35

R₂ désigne hydrogène, alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcényle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un radical benzyle ;

R₃ désigne hydrogène, alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou phényle ; et

R₄ désigne hydrogène, alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcényle ayant de 2 à 4 atomes de carbone, méthoxyméthyle ou un atome d'halogène ou un radical benzyle, ainsi que leurs sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés, ceux particulièrement préférés sont constitués par le 1-hydroxy 4-méthyl 6-(2,4,4-triméthylpentyl) 2-(1H)-pyridone et la 6-cyclohexyl 1-hydroxy 4-méthyl 2-(1H)-pyridone.

Parmi les sels utilisables, on peut citer les sels d'alcanolamines inférieures tels que l'éthanolamine, la diéthanolamine, les sels d'amine ou d'alkylamine, les sels d'ammonium quaternaires de même que les sels avec des cations inorganiques comme des sels alcalins, d'ammonium, alcalino-terreux.

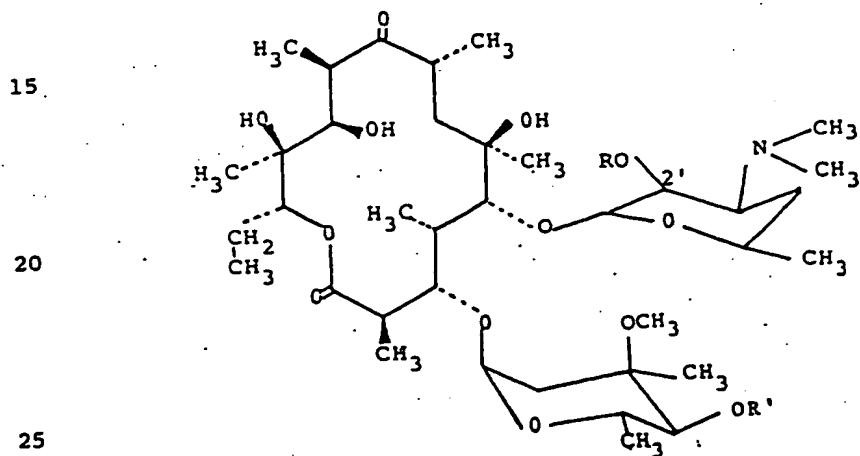
Les compositions conformes à l'invention contiennent, selon un mode de réalisation particulièrement préféré, en association avec les pyridones définis ci-dessus, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non tels que plus particulièrement l'hydrocortisone, l'indométhacine, l'acide glycyrrhétinique, l' α -bisabolol, la bétaméthasone, l'acétonide de la fluorinolone, la désoxymétasone, etc.

Dans une autre forme de réalisation préférée de l'invention, la composition contient en plus des agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les antibiotiques de la famille des macrolides et plus particulièrement l'érythromycine et ses dérivés, les pyranosides tels que la lincomycine et ses dérivés et la clindamycine et ses dérivés.

Parmi les dérivés d'érythromycine, on peut citer plus particulièrement l'érythromycine elle-même et ses dérivés, tels que l'estolate, l'éthylcarbonate, l'éthylsuccinate, le glucoheptonate, le lactobionate, le propionyl laurylsulfate, le propionate, le stéarate, le linoléate, les esters mono-eniques tel que le mono-oléate d'érythromycine A. Parmi les dérivés de clindamycine, on peut citer en plus de la clindamycine elle-même, le chlorhydrate, le palmitate, le phosphate.

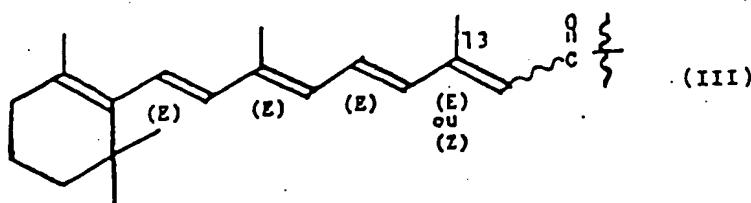
Parmi les dérivés de lincomycine, on peut citer le chlorhydrate et la lincomycine elle-même.

D'autres dérivés utilisables conformément à l'invention sont les rétinoates de ces antibiotiques et plus particulièrement des esters d'acide rétinoïque all-trans et 13-cis d'érythromycine A, de lincomycine et de clindamycine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que décrits plus particulièrement dans la demande de brevet français n° 86.06528 de la demanderesse. Les esters rétinoïques en position 2' d'érythromycine sont représentés plus particulièrement par la formule :



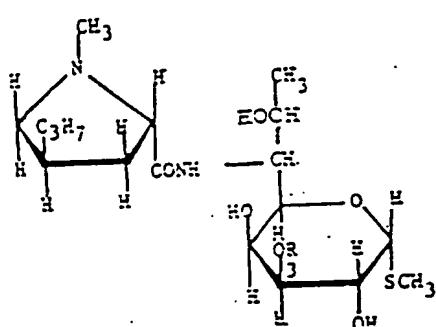
dans laquelle R représente le radical rétinoyle all-trans ou le radical rétinoyle 13-cis, et R' désigne H.
Le radical rétinoyle ayant pour formule :

5

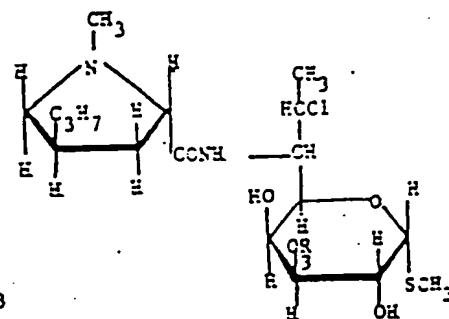


10 Les esters rétinoïques en position 3 de lincomycine et de clindamycine peuvent être représentés par les formules :

15



20



25

(IV)

(V)

30 dans lesquelles R a la même signification que celle indiquée ci-dessus.

Ces différents esters rétinoïques peuvent être préparés suivant différents procédés d'estérification et de préférence en milieu solvant organique anhydre, en particulier dans le tétrahydrofurane seul ou en mélange

avec un autre solvant organique comme la pyridine, en faisant réagir un excès d'anhydride carbonique mixte des acides rétinoïques all-trans ou 13-cis (préparé in situ, par exemple à partir de chloroformate d'éthyle et d'acide all-trans ou 13-cis) avec l'érythromycine A, la lincomycine ou la clindamycine sous forme de base en présence d'une base organique ou minérale comme la pyridine et/ou l'hydrogénocarbonate de sodium.

Un autre procédé d'estérification, notamment de lincomycine et de clindamycine consiste à utiliser des imidazolides des acides rétinoïques dans un solvant anhydre comme le N,N-diméthylformamide, en présence d'une base comme le tertiocbutylate de sodium ou de potassium. Selon ce dernier procédé, l'ester en position 7 de la lincomycine est obtenu en majorité avec des esters en position 2, 3 et 4. On obtient de la même façon un mélange de monoesters en positions 2, 3 et 4 de la clindamycine.

D'autres dérivés d'érythromycine A sont représentés par la formule (II) décrits notamment dans FR-A-2 582 000, dans laquelle :

R ou R' représente un radical acyle linéaire C₁₈ bi ou tri-énique de configuration stéréochimique all-cis (z) et R' ou R restant représente un atome d'hydrogène.

Selon une forme de réalisation préférée, R ou R' représente les radicaux suivants :

z-9, z-12-octadécadiénoyle ou linoléoyle

z-9, z-12, z-15-octadécatriénoyle ou

α -linoléoyle, et

z-6, z-9, z-12-octadécatriénoyle ou

γ -linoléoyle.

On peut citer notamment l'O-linoleyl-2' érythromycine A, l'O-linoleyl-4" érythromycine A et l'O-O(linoleyl-4" érythromycine A.

Selon l'invention, les pyridones sont utilisées dans les compositions conformes à l'invention dans des proportions comprises entre 0,01 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition. Les agents anti-inflammatoires sont utilisés de préférence dans des proportions comprises entre 0,01 et 5% en poids pour l'hydrocortisone ou l'indométhacine et l' α -bisabolol, dans des proportions de l'ordre de 0,001 et 0,02% en poids pour les dérivés de bétaméthasone, de fluorinolone ou de désoxyméthasone.

Les agents antibactériens, notamment la clindamycine, l'érythromycine, la lincomycine ou leurs dérivés, sont utilisés de préférence dans des proportions comprises entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,01 et 3% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent se présenter sous des formes diverses habituellement utilisées en pharmacie ou en cosmétique pour le traitement du cuir chevelu.

Elles peuvent se présenter plus particulièrement sous forme de lotions, de shampooings, de mousses, de crèmes, de gels, de sticks, de spray, de baumes, de poudres, de savon sous forme de pain ou sous forme liquide. Lorsque la composition est liquide elle peut comprendre un milieu contenant de l'eau ou un mélange d'eau et de solvants organiques acceptables d'un point de vue physiologique. Parmi ces solvants, on peut mentionner des alcools inférieurs tels que l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'acétone, de l'éthylène glycol, les éthers monométhylique, monoéthylique ou monobutylique de l'éthylène glycol, le propylène glycol, les monoéthyléthers du propylène glycol et du dipropylène glycol, les esters d'alkyle en C₁-C₄ d'acide à chaîne courte et des éthers du polytétrahydrofurane.

Ces compositions peuvent contenir des agents épaisseurs tels que la cellulose ou des dérivés de cellulose ainsi que des hétérobiopolysaccharides comme la gomme de xanthane, des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel tels que les produits vendus sous la dénomination de CARBOPOL.

5 Ces compositions peuvent également renfermer d'autres adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie, notamment au niveau du cuir chevelu et plus particulièrement des agents tensio-actifs, des parfums, des agents conservateurs, des régulateurs de pH, des colorants, des polymères cationiques, anioniques, non ioniques ou amphotères.

10 Un objet de l'invention est également constitué par l'utilisation de dérivés de pyridone tels que définis ci-dessus pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de la chute des cheveux.

15 L'invention a enfin pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux consistant à appliquer sur les cheveux au moins une des compositions telles que définies ci-dessus, la composition ayant dans ce but un effet essentiellement sur l'aspect de la chevelure.

20 Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLE DE PREPARATION 1Préparation du O-rétinoyl(13-cis)-2' érythromycine A

5 Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on dissout 5 g (16,6 mmoles) d'acide rétinoïque (13-cis) dans 35 ml de tétrahydrofurane anhydre; le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, puis on verse 3 ml (38 mmoles) de pyridine anhydre et 1,6 ml (16,6 mmoles) de chloroformate d'éthyle. La solution est agitée 5 minutes et on ajoute 2,5 g (30 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 4,9 g (6,7 mmoles) d'érythromycine A préalablement dissous dans 150 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est alors laissé sous agitation pendant 10 heures en laissant remonter à température ambiante (chromatographie sur couche mince de gel de silice : chlorure de méthylène/méthanol 10%). La solution est versée sur 60 ml d'eau, puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partiel. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant : acétate d'éthyle (7)/hexane (3) pour aboutir à l'isolement de 4,4 g (65% de rendement) de O-rétinoyl(13-cis)-2'-érythromycine A pur. F = 82°C (hexane/acétate d'éthyle)

$$[\alpha]_D^{22} = -17^\circ \text{ (C = 6 mg/ml dichlorométhane)}$$

30	Microanalyse : C ₅₇ H ₉₃ NO ₁₄ : M = 1016,4
	C H N
	Calculé % : 67,36 9,22 1,38

Trouvé % : 67,48 9,32 1,38

Infrarouge : bande à 1735 cm⁻¹ (ester)

RMN du ¹³C (CDCl₃, réf. interne TMS)

Effets δ négatifs en 1'(-2,2 ppm) et 3'(-2,1 ppm) indiquent la position de l'ester en 2'. Les carbones C"20 (20,94 ppm), C"14 (117,28 ppm) et C"12 (131,9 ppm) de la chaîne rétinoïque sont en accord avec la stéréochimie 13-cis de la chaîne rétinoïque.

5

EXEMPLE DE PREPARATION 2

10

Préparation du O-rétinoyl(all-trans)-2'-érythromycine A

15

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on dissout 5 g (16,6 mmoles) d'acide rétinoïque (all-trans) dans 35 ml de tétrahydrofurane anhydre, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis on verse 3 ml (38 mmoles) de pyridine anhydre et 1,6 ml (16,6 mmoles) de chloroformate d'éthyle; la solution est agitée 5 minutes et on ajoute 2,5 g (30 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium puis 4,9 g (6,7 mmoles) d'érythromycine A préalablement dissous dans 150 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est alors laissé sous agitation pendant 10 heures en laissant remonter à température ambiante (chromatographie sur couche mince de gel de silice : chlorure de méthylène/méthanol 10%). La solution est versée sur 60 ml d'eau puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partiel. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant : acétate d'éthyle (7)/hexane (3) pour aboutir à l'isolement de 4,1 g (60% de rendement) de O-rétinoyl (all-trans)-2'-érythromycine A pur.

20

25

30

$$[\alpha]_D^{22} = -65^\circ \text{ (C = 2 mg/ml dichlorométhane)}$$

Microanalyse : C₅₇H₉₃NO₁₄.4H₂O ; M = 1088,5

5

	C	H	N
Calculé % :	62,89	9,35	1,29
Trouvé % :	62,91	8,90	1,29

RMN du ¹³C (CDCl₃, réf. interne TMS)

10 Effets γ négatifs en 1'(-2 ppm) et 3'(-1,9 ppm) indiquent la position de l'ester en 2'. Les carbones C"20 (14,1 ppm), C"14 (119,36 ppm) et C"12 (135,19 ppm) sont en accord avec la stéréochimie all-trans de la chaîne rétinoïque.

15

EXEMPLE DE PREPARATION 3

Préparation du O-rétinoyl(all-trans)-3-clindamycine

20 Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on dissout 5 g (16,6 mmoles) d'acide rétinoïque (all-trans) dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre; le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis on verse 6 ml (76 mmoles) de pyridine anhydre et 1,6 ml (16,6 mmoles) de chloroformate d'éthyle; la solution est agitée 5 minutes et on ajoute 1,25 g (15 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium puis 2,35 g (5,5 mmoles) de clindamycine préalablement dissous dans 100 ml d'un mélange tétrahydrofurane (8)/pyridine (2). Le mélange réactionnel est alors laissé sous agitation pendant 10 heures en laissant remonter à température ambiante (chromatographie sur couche mince de gel de silice : chlorure de méthylène/méthanol 5%). La solution est versée sur 80 ml d'eau puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de

30

35

magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partiel. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant : acétate d'éthyle (5)/hexane (5) pour aboutir à l'isolement de 2,15 g (55% de rendement) de O-rétiloyl (all-trans)-3-clindamycine pur.

F = 62°C

$$[\alpha]^{22} = +50^\circ \text{ (C = 100 mg/ml dichlorométhane)}$$

10

D

Microanalyse : C₃₉H₅₉N₂SO₆Cl_{1,2,5}H₂O ; M = 752,5

C	H	N
---	---	---

Calculé % :	60,44	8,08	3,23
-------------	-------	------	------

Trouvé % :	60,66	8,57	3,72
------------	-------	------	------

15

RMN du ¹³C (CDCl₃, réf. interne TMS) : effets négatifs en position 4 (-2,8 ppm) et en position 2 (-1,9 ppm). Les déplacements chimiques du C¹⁴ (117,84 ppm) et du C²⁰ (14,11 ppm) confirment la stéréochimie all-trans de la chaîne rétiloyle.

20

EXEMPLE DE PREPARATION 4

Préparation du O-rétiloyl(13-cis)-3-clindamycine

25

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on dissout 5 g (16,6 mmoles) d'acide rétiloïque (13-cis) dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre; le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis l'on verse 6 ml (76 mmoles) de pyridine anhydre et 1,6 ml (16,6 mmoles) de chloroformate d'éthyle; la solution est agitée 5 minutes et on ajoute 1,25 g (15 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium puis 2,35 g (5,5 mmoles) de clindamycine préalablement dissous dans 100 ml d'un mélange tétrahydrofurane (8)/pyridine (2). Le mélange

30

35

réactionnel est alors laissé sous agitation pendant 10 heures en laissant remonter à température ambiante (chromatographie sur couche mince de gel de silice; chlorure de méthylène/méthanol 5%). La solution est versée sur 80 ml d'eau puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partiel. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant : acétate d'éthyle (5)/hexane (5) pour aboutir à l'isolement de 2 g (51% de rendement) de O-rétiloyl(13-cis)-3-clindamycine pur.

F = 95°C (hexane/acétate d'éthyle)

$[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ (C = 15 mg/ml dichlorométhane)

Microanalyse : C₃₈H₅₉ClN₂SO₆ ; M = 707,4

	C	H
Calculé % :	64,52	8,41
Trouvé % :	64,47	8,45

RMN du ¹³C (CDCl₃, réf. interne TMS)

La position de l'ester est indiquée par l'effet δ positif en 3 (+1,77 ppm) et les effets γ négatifs en 2 (-1,4 ppm) et 4 (-2,5 ppm). La configuration 13-cis est confirmée par le C²⁰ (20,93 ppm) et le C¹⁴ (115,94 ppm).

EXEMPLE DE PRÉPARATION 5

préparation du O-rétiloyl(13-cis)-3-lincomycine

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on
 dissout 5 g (16,6 mmoles) d'acide rétinoïque (13-cis)
 dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre; le mélange
 réactionnel est refroidi à 0°C puis l'on verse 6 ml (76
 mmoles) de pyridine anhydre et 1,6 ml (16,6 mmoles) de
 chloroformate d'éthyle; la solution est agitée 5
 minutes et on ajoute 1,25 g (15 mmoles) d'hydrogénocarbonaté de sodium puis 2,2 g (5,4 mmoles) de
 lincomycine préalablement dissous dans 100 ml d'un
 mélange tétrahydrofurane (7) / pyridine (3). Le mélange
 réactionnel est alors laissé sous agitation pendant 10
 heures en laissant remonter à température ambiante
 (chromatographie sur couche mince de gel de silice :
 chlorure de méthylène/méthanol 10%). La solution est
 versée sur 100 ml d'eau puis extraite à l'acétate
 d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de
 magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partiel. Le
 produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur
 colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant :
 acétate d'éthyle (8) / hexane (2) pour aboutir à
 l'isolement de 1,85 g (50% de rendement) de O-rétinoyl
 (13-cis)-3-lincomycine pur.
 p = 95° (hexane/acétate d'éthyle)

$$[\alpha]^{20} = +103^\circ \text{ (C = 7 mg/ml dichlorométhane)}$$

30 D
Microanalyse : C₃₈H₆₀N₂SO₇, 2,5H₂O ; M = 734,5

Calculé % : 62,18

RMN du ^{13}C (CDCl_3 , réf. interne TMS)

La position de l'ester est indiquée par l'effet β positif en 3 (+1,6 ppm) et les effets γ négatifs en position 2 (-2,4 ppm) et 4 (-1,9 ppm). La configuration 13-cis est confirmée par le C¹²⁰ (20,98 ppm) et le C¹⁴ (115,83 ppm).

5

EXEMPLE DE PRÉPARATION 6

10 préparation du mélange de monoesters de O-rétinoyl(all-trans)-7-lincomycine, O-rétinoyl(all-trans)-3 lincomycine et O-rétinoyl (all-trans)-2 lincomycine

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on dissout 30 g (74 mmoles) de lincomycine dans 300 ml de N,N-diméthylformamide anhydre puis 830 mg (7,4 mmoles) de tertiobutylate de potassium sont ajoutés et l'on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 90 minutes. On verse alors une solution de 13 g (37 mmoles) de rétinoyl(all-trans)-1 imidazole dans 150 ml de N,N-diméthylformamide et le milieu résultant est agité à température ambiante pendant 12 heures (chromatographie sur couche mince de gel de silice : chlorure de méthylène/méthanol 7,5%). La solution est versée sur 500 ml d'eau puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partiel. Le produit brut ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant : acétate d'éthyle (7)/hexane (3) pour aboutir à l'isolement de 39 g (77%) d'un mélange de monoesters rétinoïques (all-trans) de lincomycine en positions 2, 3 et 7.

15

20

25

30

RMN du ^{13}C (CDCl_3 , réf. interne TMS)

- Effets \checkmark négatifs en 8 (-2,5 ppm) et en 6 (-3,8 ppm) indiquent le lieu d'estérification d'un monoester en position 7,

5 - Effet \checkmark négatif en position 1 (-4 ppm) indique le monoester en position 2 et les effets \checkmark négatifs en 2 (-2 ppm) et 4 (-2,6 ppm) indiquent la position du monoester en position 3. Les positions du C₁ sont à 85,06 ppm pour le monoester en 2, à 88,45 ppm pour le monoester en 7 et à 89,67 ppm pour le monoester en 10 position 3.

La configuration de la chaîne rétinoïque all-trans est indiquée pour le C¹⁴ à 117,78 ppm et pour le C²⁰ à 14,08 ppm; on note une trace d'isomérisation par la présence d'un pic à 115,2 ppm (C¹⁴) indiquant l'isomère 13-cis.

EXEMPLE DE PRÉPARATION 7

20 Préparation du mélange des monoesters de O-rétinoyl
(all-trans)-2 clindamycine, O-rétinoyl(all-trans)-3
clindamycine et O-rétinoyl(all-trans)-4 clindamycine

25 Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on dissout 20 g (47 mmoles) de clindamycine dans 250 ml de N,N-diméthylformamide anhydre puis 527 mg (4,7 mmoles) de tertiobutylate de potassium sont ajoutés au milieu réactionnel qui est alors agité à température ambiante pendant 90 minutes. On verse alors une solution de 8,250 g (23,5 mmoles) de rétinoyl(all-trans)-1 imidazole dans 30 150 ml de N,N-diméthylformamide anhydre et le milieu résultant est agité à température ambiante pendant 12 heures (chromatographie sur couche mince de gel de silice : chlorure de méthylène/méthanol 5%). La solution

est ensuite versée sur 500 ml d'eau puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide partielle. Le produit brut ainsi obtenu est partiel. Le produit brut ainsi obtenu est partiel.

5. chromatographié sur colonne de gel de silice (HPLC) en utilisant l'éluant : acétate d'éthyle (5)/hexane (5) pour aboutir à l'isolement de 28 g (85%) d'un mélange de monoesters rétinoïques (all-trans) de clindamycine en positions 2, 3 et 4.

10 RMN du ^{13}C (CDCl_3 , réf. interne TMS)

- Effet δ négatif en position 1 (-3 ppm) indique la position de l'ester en 2,
- Effets δ négatifs en position 4 (-2,8 ppm) et 2 (-1,9 ppm) indiquent le monoester en position 3 et effet δ négatif faible en position 3 indique le monoester en position 4.

15 Les positions du C₁ sont à 84,63 ppm pour le monoester en 2, à 88,79 ppm pour le monoester en 3 et à 87,98 ppm pour le monoester en 4.

20 La configuration all-trans de la chaîne rétinoïque est majoritaire (C¹⁴ à 117,5 ppm et C²⁰ à 14,08 ppm) mais des traces d'isomérisation sont nettes, notamment en C²⁰ et en C¹⁴.

EXEMPLE 1SHAMPOOING ANTI-CHUTE (à usage fréquent)

5	- Lauryl éther sulfate de sodium	7 g
	- Hydroxyéthyl cellulose	2 g
	- Clindamycine	0,4 g
	- Octopirox	0,5 g
	- α -bisabolol	0,75 g
10	- Butylhydroxy toluène (BHT)	0,3 g
	- Parfum	0,05 g
	- Triéthanolamine qsp pH = 6,5	
	- H ₂ O qsp	100 g

15

EXEMPLE 2SHAMPOOING TRAITANT ANTI-CHUTE

20	- Tensio-actif non ionique obtenu par condensation de 3,5 moles de glycidol sur un α -diol en C ₁₁ -C ₁₄ selon FR 2 091 516	12,5 g
	- Ester linoléique d'érythromycine	1 g
	- Octopirox	0,5 g
25	- Hydrocortisone	0,5 g
	- BHT	0,2 g
	- H ₂ O qsp	100 g

EXEMPLE 3LOTION ANTI-CHUTE (produit non rincé)

5	- Clindamycine	0,5 g
	- Ciclopirox	0,5 g
	- Hydrocortisone	0,2 g
	- Parfum	0,05g
	- Eau/éthanol (70/30 v/v) qsp	100 g

10

EXEMPLE 4GEL MOUSSANT ANTI-CHUTE

15	- Lauryl éther sulfate de triéthanolamine	8 g
	- Carbopol	2 g
	- Chlorure de sodium	2 g
	- Glycérol	3 g
	- Acide glycyrrhétinique	1,5 g
	- Octopirox	0,8 g
20	- Ester all trans rétinoïque d'érythromycine	0,05g
	- BHT	0,3 g
	- H ₂ O	qsp
		100 g

25

2618068

21

EXEMPLE 5

SPRAY CAPILLAIRE ANTI-CHUTE

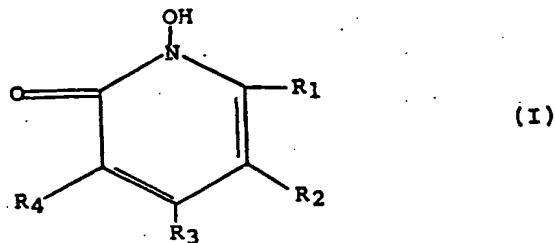
5	- Ethanol	30	g
	- Gomme de Xanthane vendue sous la dénomination de Keltrol par la société KELCO	2	g
	- Octopirox	0,5	g
10	- Ester linolénique d'érythromycine	1	g
	- BHT	0,2	g
	- Parfum	0,05	g
	- H ₂ O	qsp	100 g

15 On conditionne cette composition dans un dispositif aérosol classique en présence de 6 g d'un agent propulseur constitué par un mélange de FREON 12 et 114 (40/60).

REVENDICATIONS

5 1. Composition destinée à être utilisée pour le traitement des cheveux, en particulier pour diminuer leur chute, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu approprié pour une application topique au moins un composé répondant à la formule :

10



15

dans laquelle :

20

R₁ désigne un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, ayant 1 à 17 atomes de carbone, cycloalkyle ayant 5 à 8 atomes de carbone, cycloalkyl-alkylène, dans laquelle le groupement alkylène a 1 à 4 atomes de carbone, aryle, aralkyle, dans laquelle le groupement alkyle a 1 à 4 atomes de carbone; arylalcényle, dans laquelle le groupement alcényle a 2 à 4 atomes de carbone, les groupements aryle pouvant être substitués par un groupement alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou bien alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone;

25

R₂ désigne hydrogène, alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle ayant 2 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène ou un radical benzyle;

30

R₃ désigne hydrogène, alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou phényle; et

R₄ désigne hydrogène, alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle ayant 2 à 4 atomes de carbone, méthoxyméthyle ou un atome d'halogène ou un

radical benzyle, ainsi que les sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient la 1-hydroxy 4-méthyl 6-(2,4,4-triméthylpentyl) 2-(1H)-pyridone et la 6-cyclohexyl 1-hydroxy 4-méthyl 2-(1H)-pyridone.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée par le fait que les agents anti-inflammatoires sont choisis parmi l'hydrocortisone, l'indométhacine, l'acide glycyrrhétinique, l' α -bisabolol, la bétaméthasone, l'acétonide de la fluorinolone, la désoxymétasone.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents antibactériens choisis parmi les macrolides et les pyranosides.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que les macrolides sont choisis parmi l'érythromycine ou ses dérivés et que les pyranosides sont choisis parmi la lincomycine et la clindamycine et leurs dérivés.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée par le fait que les dérivés d'érythromycine sont choisis parmi l'estolate, l'éthylcarbonate, l'éthylsuccinate, le glucoheptonate, le lactobionate, le propionyl laurylsulfate, le propionate, le stéarate, le linoléate, les esters mono-éniques, bi- ou tri-éniques d'érythromycine, que les dérivés de clindamycine sont choisis parmi le chlorhydrate, le palmitate, le phosphate, et que le dérivé de lincomycine est un chlorhydrate.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée par le fait que les dérivés d'érythromycine, de lincomycine et de clindamycine sont choisis parmi les esters d'acide rétinoïque, all trans et 13-cis d'érythromycine A, de lincomycine et de clindamycine ainsi que leurs sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que les dérivés de pyridone sont présents dans des proportions comprises entre 0,01 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, caractérisée par le fait que les agents antibactériens sont présents dans des proportions comprises entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,01 et 3% en poids.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 3, 4 ou 9, caractérisée par le fait que les agents anti-inflammatoires sont présents dans des proportions comprises entre 0,01 et 5% en poids pour l'hydrocortisone, l'indométhacine et l' α -bisabolol, dans des proportions de l'ordre de 0,001 et 0,02% en poids pour les dérivés de bétaméthasone, de fluorinolone ou de désoxyméthasone.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotions, de shampoings, de mousses, de crèmes, de gels, de sticks, de spray, de baumes.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait que le milieu approprié pour une application topique est constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et de

solvants physiologiquement acceptables.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait que les compositions contiennent également des agents épaississants, des agents tensio-actifs, des agents conservateurs, des régulateurs de pH, des colorants, des polymères cationiques, anioniques, non ioniques, amphotères, des parfums et tout autre adjuvant utilisé en application topique.

15. Procédé de traitement cosmétique des cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique sur ces cheveux au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 14.

16. Utilisation de la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 14, pour la préparation d'une composition destinée au traitement pharmaceutique de la chute des cheveux.